



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
**INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)**

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07C 209/66, B01J 21/06</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/65858</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 23. Dezember 1999 (23.12.99)</p>		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/04250</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 18. Juni 1999 (18.06.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 27 163.8 18. Juni 1998 (18.06.98) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 240, D-64293 Darmstadt (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BUCHHOLZ, Herwig [DE/DE]; Auf dem Mühlberg 75, D-60599 Frankfurt am Main (DE). WELZ-BIERMANN, Urs [DE/DE]; Spelzenstrasse 14, D-68164 Mannheim (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; Frank- furter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(81) Bestimmungsstaaten: JP, KR, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p> </td> </tr> </table>			<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/04250</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 18. Juni 1999 (18.06.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 27 163.8 18. Juni 1998 (18.06.98) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 240, D-64293 Darmstadt (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BUCHHOLZ, Herwig [DE/DE]; Auf dem Mühlberg 75, D-60599 Frankfurt am Main (DE). WELZ-BIERMANN, Urs [DE/DE]; Spelzenstrasse 14, D-68164 Mannheim (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; Frank- furter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: JP, KR, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/04250</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 18. Juni 1999 (18.06.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 27 163.8 18. Juni 1998 (18.06.98) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 240, D-64293 Darmstadt (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BUCHHOLZ, Herwig [DE/DE]; Auf dem Mühlberg 75, D-60599 Frankfurt am Main (DE). WELZ-BIERMANN, Urs [DE/DE]; Spelzenstrasse 14, D-68164 Mannheim (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; Frank- furter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: JP, KR, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>			
<p>(54) Title: METHOD FOR THE CATALYTIC, ASYMMETRIC DISUBSTITUTION OF CARBOXYLIC ACID AMIDES WITH TWO DIFFERENT GRIGNARD REAGENTS</p> <p>(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR KATALYTISCHEN, UNSYMMETRISCHEN DISUBSTITUTION VON CAR- BONSÄUREAMIDEN MIT ZWEI UNTERSCHIEDLICHEN GRIGNARD-REAGENZIEN</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to a method for asymmetrically disubstituting carboxylic acid amides on the geminal carbonyl-C-atom using two different grignard reagents in the presence of a metal alcoholate compound used as a catalyst and in the presence of another organometallic compound used as a co-catalyst.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur unsymmetrischen Disubstitution von Carbonsäureamiden am geminalen Carbonyl-C-Atom mittels zweier unterschiedlicher Grignard-Reagenzien in Gegenwart einer Metallalkoholatverbindung als Katalysator und einer weiteren Organometallverbindung als Cokatalysator.</p>				

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland		
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

**Verfahren zur katalytischen, unsymmetrischen
Disubstitution von Carbonsäureamiden
mit 2 unterschiedlichen Grignard-Reagenzien**

5

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Disubstitution von Carbonsäureamiden mit 2 unterschiedlichen Grignard-Reagenzien in Gegenwart einer Organometallverbindung als Katalysator und einer weiteren Organometallverbindung als Cokatalysator.

10

Aus dem Stand der Technik, insbesondere der Veröffentlichung in Monatsheften Chem. 93, Seiten 469 bis 475 (1962) ist bereits bekannt, daß bei der Umsetzung von Carbonsäureamiden, wie Formamid, mit zwei unterschiedlichen Grignard-Reagenzien unsymmetrisch, alkylierte Amine erhalten werden. Die Ausbeute dieser Produkte ist so gering, bis höchstens 15 %, daß diese Reaktionsprodukte höchstens als Nebenprodukte bezeichnet werden können.

15

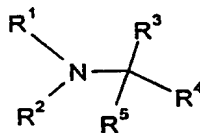
Es stellte sich daher die Aufgabe, unsymmetrisch substituierte Aminoverbindungen nicht nur als Nebenprodukte bei der Umsetzung von Carbonsäureamiden mit 2 unterschiedlichen Grignard-Reagenzien herzustellen, sondern in brauchbaren Ausbeute und mit einer ausreichenden Variationsmöglichkeit der Substituenten.

20

Durch Bereitstellung des erfindungsgemäßen Verfahrens gelingt es, unsymmetrisch substituierte Aminoverbindungen mit deutlich verbesserter Ausbeute herzustellen.

25

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I)

30

worin

R^1 , R^2 und R^3 unabhängig voneinander

5 H, A, Ar, $-\text{Si}(\text{R}^6)_3$, $-\text{Sn}(\text{R}^6)_3$, $-\text{SR}^7$, $-\text{OR}^7$, $-\text{NR}^8\text{R}^9$ oder R^1 und R^2 bzw. R^1 und R^3 oder R^8 und R^9 miteinander verbunden sein können und gemeinsam einen cyclischen Ring bilden mit 3 bis 8 C-Atomen, der gegebenenfalls neben Stickstoff noch wenigstens ein weiteres Heteroatom ausgewählt aus der Gruppe -S-, -O- und $-\text{NR}^6$ - enthält,

10 R^4 und R^5 A, Ar, $-\text{Si}(\text{R}^6)_3$, $-\text{Sn}(\text{R}^6)_3$, $-\text{SR}^7$, $-\text{OR}^7$, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, worin R^8 und R^9 die gegebenen Bedeutungen haben oder R^8 und R^9 miteinander verbunden sind und gemeinsam einen cyclischen Ring mit 3 bis 8 C-Atomen bilden, welcher gegebenenfalls neben einem Stickstoffatom noch wenigstens ein Heteroatom ausgewählt aus der Gruppe -S-,
15 -O- und $-\text{NR}^6$ - enthält;
oder wobei zwei R^4 Reste miteinander verbunden sind und gemeinsam einen cyclischen Ring mit 3 bis 8 C-Atomen bilden, welcher gegebenenfalls neben einem Stickstoffatom noch wenigstens ein Heteroatom ausgewählt aus der
20 Gruppe -S-, -O- und $-\text{NR}^6$ - enthält,
mit der Maßgabe, daß R^4 und R^5 in β -Position jeweils maximal ein Wasserstoffatom aufweisen dürfen.

R^6 , R^7 , R^8 und R^9 unabhängig voneinander A oder Ar,

25 A ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 10 C-Atomen, geradkettiger oder verzweigter Alkenylrest mit 2 bis 10 C-Atomen, oder geradkettiger oder verzweigter Alkynylrest mit 2-10 C-Atomen oder substituierter oder unsubstituierter Cycloalkylrest mit 3 - 8 C-Atomen, ein- oder
30 mehrfach ungesättigter Cycloalkylrest mit 3 - 8 C-Atomen und

Ar ein substituierter oder unsubstituierter Arylrest mit 6 - 20 C-Atomen
bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel (II)

5



10

worin R^1 , R^2 und R^3 die für Formel (I) gegebenen Bedeutungen haben, durch Umsetzung mit je einem nukleophilen Reagenz der allgemeinen Form (IIIa) und einem nukleophilen Reagenz der allgemeinen Formel (IIIb)



15

worin

R^4 und R^5 die für Formel (I) gegebene Bedeutung hat, und

Z Li oder MgX mit

20

X Hal und

Hal Cl, Br, oder I
bedeuten

25

Erfindungsgemäß wird das Verfahren in Gegenwart von katalytischen Mengen eines Metallalkoholats der allgemeinen Formel (IV) durchgeführt:



30

worin

M Titan, Zirkonium und Hafnium,

X Cl, Br, I und

R Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen oder Aryl mit 6 bis 20 C-Atomen

n ein ganze Zahl von 1 bis 4

5

bedeuten.

Vorzugsweise werden solche Metallalkoholate eingesetzt, in denen R Isopropyl bedeutet. Besonders bevorzugt wird als Metallalkoholat $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ verwendet, wobei iPr einem Isopropylrest entspricht.

10

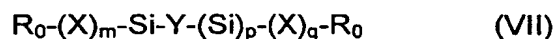
Gegenstand der Erfindung ist auch ein entsprechendes Verfahren, das in Gegenwart eines Cokatalysators durchgeführt wird. Die vorliegende Erfindung schließt daher auch ein Verfahren ein, zu dessen Durchführung Metallisopropylate und Alkylsilylhalogenide als Cokatalysatoren verwendet werden; und zwar Metallisopropylate der allgemeinen Formel (V) und Alkylsilylhalogenide der allgemeinen Formel (VI)

15



20

oder der allgemeinen Formel (VII)



worin

25

M' Al, Ca, Na, K, Si oder Mg, vorzugsweise Mg oder Na

s eine ganze Zahl von 1 bis 4 und die Oxidationsstufe des Metalls

R Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen oder Aryl mit 6 bis 20 C-Atomen

30

X F, Cl, Br, CN

m 0, 1,

n 1 bis 10,

o 0, 2, 3,

p 0, 1

5

und

q 0, 1

bedeuten, mit der Maßgabe, daß $0=3$ und $Y \neq (CH_2)_n$, wenn $m=0$.

10 Gegenstand der Erfindung ist somit auch ein Verfahren, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß man

15 a) ein Carbonsäureamid der allgemeinen Formel (II), 1 –15 mol% eines Metallalkoholats ausgewählt aus der Gruppe Titanalkoholat, Zirconiumalkoholat und Hafniumalkoholat, bezogen auf das Carbonsäureamid, und gegebenenfalls ein Cokatalysator bei Raumtemperatur unter Inertgasatmosphäre in einem Lösungsmittel, ausgewählt aus der Gruppe Toluol, THF, n-Hexan, Benzol und Diethylether, vorlegt,

20 b) eine Lösung, enthaltend zwei nukleophile Reagenzien der allgemeinen Formel (IIIa) und (IIIb) zutropft und

c) unter Rühren nachreagieren läßt und nach Beendigung der Reaktion in üblicher Weise aufarbeitet

25 Versuche haben gezeigt, daß mit zwei nukleophile Reagenzien der allgemeinen Formeln (IIIa) und (IIIb), welches Grignard-Reagenzien sein können und als solches zum Reaktionsgemisch hinzugegeben werden, Carbonsäureamide der allgemeinen Formel (II) in Gegenwart von katalytischen Mengen Titanalkoholat, Zirconiumalkoholat oder Hafniumalkoholat in einfacher Weise zu unsymmetrisch substituierten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) umgesetzt werden können.

30 Erfindungsgemäß können nach dem hier beschriebenen Verfahren Carbonsäureamide der allgemeinen Formel (II) mit guten Ausbeuten

umgesetzt werden in denen R^1 , R^2 und R^3 unabhängig voneinander die folgenden Bedeutungen annehmen können:

H oder

5 A d. h. verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen, wie Methyl, Ethyl, n- oder i-Propyl, n-, sec- oder t-Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl sowie deren geeigneten Isomere, oder Cycloalkyl mit 3-8 C-Atomen, wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl bzw. entsprechende Methyl- oder Ethyl-substituierte Cycloalkylgruppen oder ein- oder
10 mehrfach ungesättigte Cycloalkylgruppen, wie Cyclopentenyl oder Cyclopentadienyl oder verzweigtes oder unverzweigtes Alkenyl mit 2 bis 10 C-Atomen, wie Allyl, Vinyl, Isopropenyl, Propenyl oder verzweigtes oder unverzweigtes Alkynyl mit 2 bis 10 C-Atomen, wie Ethinyl, Propinyl oder

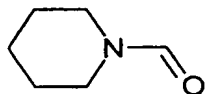
15 Aryl mit 6 bis 20 C-Atomen wahlweise unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert, wie Phenyl, Naphthyl, Anthryl, Phenanthryl, ein- oder mehrfach substituiert durch Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe NO_2 , F, Cl, Br, NH_2 , NHA, NA_2 , OH und OA, wobei A die oben angegebenen Bedeutungen haben kann, einfach, mehrfach oder
20 vollständig halogeniert, vorzugsweise fluoriert, sein kann, oder

Aralkenyl bzw. Aralkinyl, wobei jeweils die Aryl-, Alkenyl- und Alkynylgruppe die gegebenen Bedeutungen annehmen könne, wie z.B. in Phenylethinyl.

25 Gute Ausbeuten werden insbesondere auch mit Carbonsäureamiden erzielt, in denen R^1 und R^2 oder R^1 und R^3 gemeinsam einen cyclischen Ring mit 3-8 C-Atomen bilden, der neben Stickstoff weitere Heteroatome, wie -S-, -O- oder -NR⁶- enthält. Besonders bevorzugt sind hier Verbindungen, in denen durch R^1 und R^2 oder R^1 und R^3 ein einfacher cyclischer Ring gebildet wird, der den Stickstoff des Carbonsäureamids einschließt oder in denen R^1 und R^2 oder R^1 und R^3 einen cyclischen Ring
30 bilden, der ein Sauerstoffatom als weiteres Heteroatom enthält.

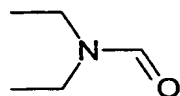
In dieser Weise werden also hohe Ausbeuten erzielt, wenn Verbindungen wie z.B.

5



oder

10



als Edukte eingesetzt werden.

Als nukleophiles Reagenz können Grignard- oder Lithium-organische Verbindungen der allgemeinen Formeln (IIIa) und (IIIb) verwendet werden, in denen die Reste,

15

R^4 und R^5 vorzugsweise für einen Alkylrest mit 1 bis 10 C-Atomen stehen, wie Methyl, Ethyl, n- oder i-Propyl, n-, sec- oder t-Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl sowie deren geeigneten Isomere, oder Cycloalkyl mit 3-8 C-Atomen, wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl bzw. entsprechende Methyl- oder Ethyl-substituierte Cycloalkylgruppen oder ein- oder mehrfach ungesättigte Cycloalkylgruppen, wie Cyclopentenyl oder Cyclopentadienyl oder verzweigtes oder unverzweigtes Alkenyl mit 2 bis 10 C-Atomen, wie Allyl, Vinyl, Isopropenyl, Propenyl oder verzweigtes oder unverzweigtes Alkynyl mit 2 bis 10 C-Atomen, wie Ethinyl, Propinyl

20

25

30

oder für Arylreste mit 6 bis 20 C-Atomen wahlweise unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert, wie Phenyl, Naphthyl, Anthryl, Phenanthryl, ein- oder mehrfach substituiert durch Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe NO_2 , F, Cl, Br, NH_2 , NHA, NA_2 , OH und OA, wobei A die oben angegebenen Bedeutungen haben kann,

einfach, mehrfach oder vollständig halogeniert, vorzugsweise fluoriert, sein kann, oder

5 oder für Aralkylreste mit 7 bis 20 C-Atomen, wie Benzyl, gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert durch Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe NO₂, F, Cl, Br, NH₂, NHA, NA₂, OH und OA, wobei A die oben angegebenen Bedeutungen haben kann, einfach, mehrfach oder vollständig halogeniert, vorzugsweise fluoriert, sein kann

10 oder für Aralkenyl- bzw. Aralkinylreste, wobei jeweils die Aryl-, Alkenyl- und Alkinylgruppe die gegebenen Bedeutungen annehmen können, wie z.B. in Phenylethynyl.

15 Weiterhin können die Reste R⁴ und R⁵ in der allgemeinen Formel (IIIa) und (IIIb) für , -Si(R⁶)₃, -Sn(R⁶)₃, -SR⁷, -OR⁷, -NR⁸R⁹, worin R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander die oben gegebenen Bedeutungen annehmen oder R⁸ und R⁹ miteinander verbunden sind und gemeinsam einen cyclischen Ring mit 3 bis 8 C-Atomen bilden, welcher gegebenenfalls neben einem Stickstoffatom noch wenigstens ein
20 Heteroatom ausgewählt aus der Gruppe -S-, -O- und -NR⁶- enthalten sein kann;

Der Rest Z in den allgemeinen Formeln (IIIa) und (IIIb) steht vorzugsweise für einen Rest MgX mit X für Cl oder Br oder der Rest Z für Lithium.

25

Besonders bevorzugt werden erfindungsgemäß Grignardverbindungen wie: Methylmagnesiumbromid, Ethylmagnesiumbromid, n- oder i-Propylmagnesiumbromid, i-, sec- oder tert-Butylmagnesiumbromid, n-Hexylmagnesiumbromid, Cyclohexylmagnesiumchlorid,
30 Allylmagnesiumbromid, Vinylmagnesiumbromid, Cyclopentylmagnesiumbromid, Cyclopentylmagnesiumchlorid,

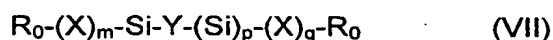
Phenylmagnesiumbromid, Benzylmagnesiumchlorid für die Umsetzung eingesetzt.

Es wurde weiterhin festgestellt, daß die erfindungsmäßen geminalen
 5 unsymmetrischen Dialkylierungsreaktionen nur durch Zugabe eines
 Cokatalysators bereits bei Raumtemperatur einsetzen und in relativ kurzer
 Reaktionszeit zur vollständigen Umsetzung der Edukte führen.

Als Cokatalysatoren sind in dieser Reaktion Metallisopropylate und
 Alkylsilylhalogenide geeignet. Insbesondere sind dieses Metallisopropylate
 10 der allgemeinen Formel (V) und Alkylsilylhalogenide der allgemeinen
 Formel (VI)



15 oder der allgemeinen Formel (VII)



20 worin

- | | |
|------|-----------------------------------------------------------------|
| M' | Al, Ca, Na, K, Si oder Mg, vorzugsweise Mg oder Na |
| s | eine ganze Zahl von 1 bis 4 und die Oxidationsstufe des Metalls |
| R | Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen oder Aryl mit 6 bis 20 C-Atomen |
| 25 X | F, Cl, Br, CN |
| m | 0, 1, |
| n | 1 bis 10, |
| o | 0, 2, 3, |
| 30 p | 0, 1 |

und

q 0, 1

bedeuten, mit der Maßgabe, daß $0=3$ und $Y \neq (CH_2)_n$, wenn $m=0$.

5

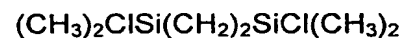
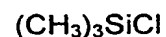
Vorzugsweise werden Metallisopropylate verwendet, in denen s eine ganze Zahl von 1 bis 4 und die Oxidationsstufe des Metalls bedeutet und M' Al, Ca, Na, K, Si oder Mg bedeutet. Insbesondere bevorzugt werden Mg oder Na

10

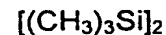
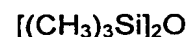
Vorzugsweise werden Alkylsilylhalogenide verwendet, in denen R Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen bedeutet. Insbesondere bevorzugt werden solche, in denen R Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen und X Chlor bedeuten.

Insbesondere sind u.a. die folgenden Siliziumverbindungen als Cokatalysatoren geeignet:

15



20



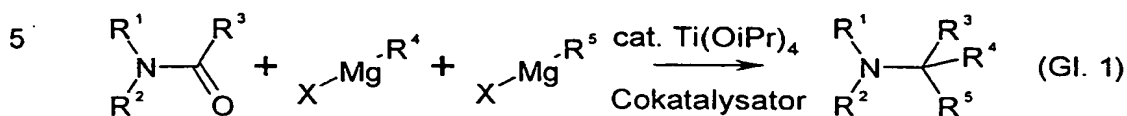
25

Es wurde gefunden, daß die Zugabe von 0,7 bis 1,2 Mol, insbesondere 0,9 bis 1,1 Mol eines Cokatalysators bezogen auf ein Mol Edukt zu verbesserten Ergebnissen wie z.B. höheren Ausbeuten, niedrigere Reaktionstemperatur oder kürzeren Reaktionszeiten führt.

30

Wie anhand von Beispielen gezeigt werden kann, ist unter günstigen Bedingungen eine vollständige Umsetzung des Carbonsäureamids gemäß

der allgemeinen Reaktionsgleichung (Gl. 1) bereits nach einer Stunde erfolgt:



10 Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens kann handelsübliches Metallalkoholat, ausgewählt aus der Gruppe Titanalkoholat, Zirkoniumalkoholat und Hafniumalkoholat als Katalysator verwendet werden. Vorzugsweise wird Titantetraisopropylat verwendet. Das Metallalkoholat, vorzugsweise Titantetraisopropylat wird als Lösung in einem geeigneten, vorgetrockneten Lösungsmittel eingesetzt. Geeignete
 15 Lösungsmittel sind z.B. aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffe oder Ether. Vorzugsweise werden Lösungsmittel ausgewählt aus der Gruppe Toluol, THF, n-Hexan, Benzol und Diethylether verwendet, die nach dem Fachmann bekannten Methoden vor der Reaktion getrocknet werden. Das Trocknen kann mit Hilfe von Magnesiumsulfat,
 20 Calciumchlorid, Natrium, Kaliumhydroxid oder durch andere Methoden erfolgen.

Eine bevorzugte Durchführungsform der erfindungsgemäßen Verfahrens besteht darin, daß das als Katalysator verwendete Titantetraisopropylat in einer Menge von 1 bis 15, vorzugsweise 1,5 bis 14, insbesondere 2 bis 10,
 25 und ganz besonders bevorzugt 3 bis 6 mol-% bezogen auf ein Mol des als Edukt verwendeten Amids in Form einer Lösung vorgelegt wird, welche auf eine Temperatur von 10 bis 30 °C, vorzugsweise auf 15 – 25 °C, besonders bevorzugt auf eine Temperatur von etwa 20 °C, eingestellt wird. Unter Inertgasatmosphäre (Stickstoff oder Argon) wird das Edukt entweder
 30 als solches in flüssiger Form oder gelöst in einem Lösungsmittel, ausgewählt aus der Gruppe Toluol, THF, n-Hexan, Benzol und Diethylether

unter Rühren langsam zugetropft. Anschließend wird eine der umzusetzende Menge Cokatalysator, falls notwendig ebenfalls in einem Lösungsmittel, zugetropft. Das erhaltene Reaktionsgemisch wird für kurze Zeit, d. h. für wenige Minuten bei konstant gehaltener Temperatur gerührt.

5. Zu dem so erhaltenen Reaktionsgemisch wird anschließend so viel nukleophiles Reagenz der allgemeinen Formel (IIIa) und (IIIb), insbesondere Grignard-Reagenzien, langsam zugegeben, daß ein Substitution des geminalen Carbonyl-C-Atoms durch zwei unterschiedliche Substituenten, d. h. also eine unsymmetrische Substitution des geminalen Carbonyl-C-Atoms erfolgen kann. Die Zugabe der erfindungsgemäßen, nach dem Fachmann allgemein bekannten Methoden hergestellten, nukleophilen Reagenzien, sollte so langsam erfolgen, daß die Temperatur des Reaktionsgemisches 50 °C nicht übersteigt. Es ist vorteilhaft, wenn die Zugabe der nukleophilen Reagenzien, d. h. der Grignard-Reagenzien oder

10 der Lithiumverbindungen unter guter Durchmischung, bevorzugt unter intensivem Rühren erfolgt. Um das Reaktionsgleichgewicht auf die Seite des gewünschten unsymmetrisch substituierten Produkts zu verschieben, werden die verwendeten nukleophilen Reagenzien, vorzugsweise Grignard-Reagenzien, jeweils in Mengen von 0,7 bis 1,2 Mol pro Mol reagierendem Edukt hinzugefügt. Vorzugsweise werden die Grignard-Reagenzien jeweils

15 in Mengen von 0,9 bis 1,1 Mol bezogen auf 1 Mol Edukt hinzugefügt.

20

Nach Beendigung der Zugabe der Grignard-Reagenzien wird das Reaktionsgemisch bis zur vollständigen Umsetzung noch einige Zeit bei konstanter Temperatur nachgerührt.

25

Wird dem Reaktionsgemisch kein Cokatalysator hinzugefügt, kann die Reaktionstemperatur, nachdem die Zugabe der nukleophilen Reagenzien abgeschlossen ist und eine gute Durchmischung erfolgt ist, auf etwa 80 °C vorzugsweise auf 60 bis 70 °C, insbesondere auf 65 °C eingestellt werden.

30

Gemäß der erfindungsgemäßen Synthese gelingt es so unsymmetrisch substituierte Aminoverbindungen der allgemeinen Formel (I) mit guten,

bzw. zufriedenstellenden Ausbeuten innerhalb angemessenen Reaktionszeiten herzustellen. Vorteilhafter Weise können durch Zugabe eines der Katalysatoren in Verbindung mit einem der beschriebenen Cokatalysatorverbindungen der allgemeinen Formeln (V), (VI) oder (VII) die Reaktionszeiten erheblich verkürzt werden, im günstigsten Fall auf eine Stunde, ohne damit eine Verringerung der erzielten Ausbeuten hinnehmen zu müssen.

Somit ist die Verwendung eines Katalysatorsystems bestehend aus einem Metallalkoholat, ausgewählt aus der Gruppe Titanalkoholat, Zirconiumalkoholat und Hafniumalkoholat, als Katalysator und einer Verbindung der allgemeinen Formeln (V), (VI) oder (VII) mit den oben gegebenen Bedeutungen ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Ebenso wie die Verwendung dieses Katalysatorsystems bei der Herstellung der unsymmetrisch substituierten Verbindungen der allgemeinen Formel (I).

Beispielsweise werden 5 mmol Edukt bei 20 °C unter Inertgasatmosphäre zu einer Lösung von 3 mol-% Titan-tetraisopropylat in 40 ml getrocknetem Tetrahydrofuran unter Rühren zugetropft. Zu diesem Gemisch werden 5 mmol Cokatalysator, ebenfalls aufgenommen in getrocknetem Tetrahydrofuran, langsam unter Rühren zugegeben. Es wird für 5 Minuten bei 20 °C nachgerührt und anschließend eine Lösung von jeweils 6 mmol zweier unterschiedlicher Grignard-Reagenzien so langsam zugegeben, daß die Temperatur des Reaktionsgemisches nicht über 50 °C ansteigt. Bis zur vollständigen Umsetzung wird noch für eine Stunde nachgerührt.

Nach der erfindungsgemäßen Umsetzung kann die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches in einer dem Fachmann bekannten Weise erfolgen.

Dabei können die Produkte als Salze mit Hilfe von Salzsäurelösungen z. B. einer 1 molaren, etherischen Salzsäurelösung, ausgefällt und abfiltriert, und, wenn nötig, durch Umkristallisation gereinigt werden.

Zur Entfernung der Lewissäure kann beispielsweise eine geeignete Menge gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung und Wasser zugegeben und für mehrere Stunden (1-3 Stunden) intensiv weiter gerührt werden. Der entstehende Niederschlag wird abgetrennt und mit wenig Ether, vorzugsweise Diethylether, nachgewaschen. Das Filtrat wird durch Zugabe einer geeigneten Lauge, wie einer NaOH-, KOH-, Natrium- oder Kaliumcarbonatlösung, vorzugsweise Natriumhydroxidlösung basisch ($\text{pH} > 10$) eingestellt. Die sich bildenden Phasen werden anschließend getrennt und die wäßrige Phase mehrere Male (z.B. im oben gegebenen Spezialfall dreimal mit je 30 ml) mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit (z. B. 15 ml) gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und können über Kaliumcarbonat, Magnesiumsulfat oder Natriumsulfat getrocknet und filtriert werden.

Die Produkte können auf verschiedenen Wegen nach dem Fachmann bekannten Methoden aufgereinigt werden, wie z.B. in folgender Weise:

1. Sie werden als Hydrochloride mit 1 M etherischer Salzsäurelösung ausgefällt und abfiltriert (das erhaltene Produkt wird, wenn nötig, durch Umkristallisation gereinigt).
2. Die organische Phase wird mehrere Male mit einer 0,5 M Säurelösungen, vorzugsweise einer wässrigen Salzsäurelösung, extrahiert. Das gewonnene Extrakt wird mit Hilfe von Laugen, vorzugsweise 2 M Natronlauge, auf $\text{pH} > 10$ eingestellt und mindestens einmal, vorzugsweise mehrmals, mit Diethylether extrahieren. Die dabei gewonnenen organischen Phasen, die das Reaktionsprodukt enthalten, können ggf. über Kaliumcarbonat, Magnesiumsulfat oder Natriumsulfat getrocknet und von dem organischen Lösungsmittel unter Vakuum befreit werden.
3. Weiterhin ist es möglich, das Reaktionsprodukt zu isolieren, indem man das organische Lösungsmittel im Vakuum entfernt und den verbleibenden Rückstand zur Isolierung des Reaktionsproduktes säulenchromatographisch auftrennt.

Anstatt der in der oben gegebenen allgemeinen Beschreibung der Verfahrensdurchführung können die Grignard-Reagenzien ebenfalls durch

5 die entsprechenden Lithiumverbindungen ersetzt werden. Die entsprechenden Lithiumverbindungen können, wie auch die Grignardverbindungen, nachdem Fachmann allgemein bekannten Methoden hergestellt werden und können in gleicher Weise wie oben beschrieben, erfindungsgemäß umgesetzt werden.

10 Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können z. B. als Zwischenprodukte zur Herstellung von Schwefel- oder Selen-enhaltenden Aminen für die chirale Katalyse von Diethylzink Synthesen (Literatur: Werth, Thomas; Tetrahedron Lett. 36; 1995, 7849 - 7852, Werth, Thomas et al. Helv. Chim. Acta 79, 1996, 1957-1966) verwendet werden.

15 Zur Veranschaulichung und zum besseren Verständnis der vorliegenden Erfindung werden im folgenden Beispiele gegeben. Diese sind jedoch aufgrund der allgemeinen Gültigkeit des beschriebenen Erfindungsprinzips nicht geeignet, den Schutzbereich der vorliegenden Anmeldung nur auf diese Beispiele zu reduzieren.

20

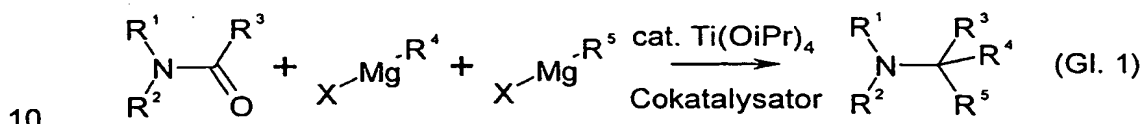
25

30

Beispiele

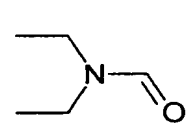
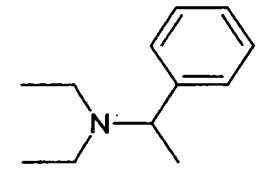
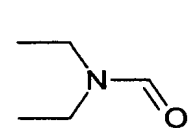
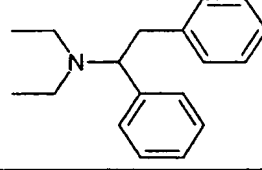
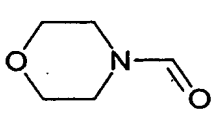
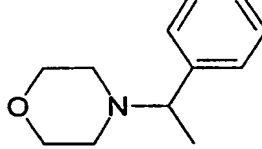
Titantetraisopropylat induzierte unsymmetrische Dialkylierung von Carbonsäureamiden mit 2 unterschiedlichen Grignard-Reagenzien

- 5 Nach der Gleichung 1 wiedergegebenen Reaktion wurden folgende Reaktionen unter Einsatz von einem Äquivalent $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$ als Cokatalysator durchgeführt:



15

20

Amid	Produkt	Ausbeute	$\text{R}^4\text{MgX} / \text{R}^5\text{MgX}$	Reaktionsbedingungen
		71%	$\text{MeMgBr} / \text{PhMgBr}$	1h / 25°C / 3mol% Ti(OiPr)_4 / 5 mmol Cokat
		81%	$\text{PhMgBr} / \text{BnMgCl}$	1h / RT / 3mol% Ti(OiPr)_4
		79%	$\text{MeMgBr} / \text{PhMgBr}$	3mol% Ti(OiPr)_4 / 5 mmol Cokat

25 Me = Methyl, Ph = Phenyl, iPr = iso-Propyl, Bn = Benzyl, Cokat = $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$

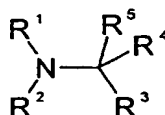
Tabelle 1: Ti(OiPr)_4 -induzierte Umsetzung von Carbonsäureamiden mit R^4MgX und R^5MgX

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel

(I)

5



(I)

worin

10

R¹, R² und R³ unabhängig voneinander

H, A, Ar, -Si(R⁶)₃, -Sn(R⁶)₃, -SR⁷, -OR⁷, -NR⁸R⁹ oder R¹ und R² bzw. R¹ und R³ oder R⁸ und R⁹ miteinander verbunden sein können und gemeinsam einen cyclischen Ring bilden mit 3 bis 8 C-Atomen, der gegebenenfalls neben Stickstoff noch wenigstens ein weiteres Heteroatom ausgewählt aus der Gruppe -S-, -O- und -NR⁶- enthält,

15

R⁴ und R⁵ A, Ar, -Si(R⁶)₃, -Sn(R⁶)₃, -SR⁷, -OR⁷, -NR⁸R⁹, worin R⁸ und R⁹ die gegebenen Bedeutungen haben oder R⁸ und R⁹ miteinander verbunden sind und gemeinsam einen cyclischen Ring mit 3 bis 8 C-Atomen bilden, welcher gegebenenfalls neben einem Stickstoffatom noch wenigstens ein Heteroatom ausgewählt aus der Gruppe -S-, -O- und -NR⁶- enthält;

20

25

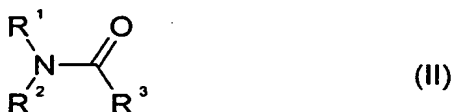
oder wobei zwei R⁴ Reste miteinander verbunden sind und gemeinsam einen cyclischen Ring mit 3 bis 8 C-Atomen bilden, welcher gegebenenfalls neben einem Stickstoffatom noch wenigstens ein Heteroatom ausgewählt aus der Gruppe -S-, -O- und -NR⁶- enthält, mit der Maßgabe, daß R⁴ und R⁵ in β -Position jeweils maximal ein Wasserstoffatom aufweisen dürfen.

30

R^6 , R^7 , R^8 und R^9 unabhängig voneinander A oder Ar,

A ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 10 C-Atomen, geradkettiger oder verzweigter Alkenylrest mit 2 bis 10 C-Atomen, oder geradkettiger oder verzweigter Alkynylrest mit 2-10 C-Atomen oder substituierter oder unsubstituierter Cycloalkylrest mit 3 - 8 C-Atomen, ein- oder mehrfach ungesättigter Cycloalkylrest mit 3 - 8 C-Atomen und

Ar ein substituierter oder unsubstituierter Arylrest mit 6 - 20 C-Atomen
bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel (II)



worin R^1 , R^2 und R^3 die für Formel (I) oben gegebenen Bedeutungen haben, durch Umsetzung mit jeweils einem Reagenz der allgemeinen Formel (IIIa) und einem nukleophilen Reagenz der allgemeinen Formel (IIIb)



worin

R^4 und R^5 die für Formel (I) gegebene Bedeutung hat, und

Z Li oder MgX mit

X Hal und

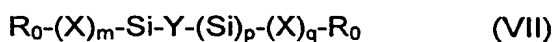
Hal Cl, Br, oder I
bedeuten

- 5 2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es in Gegenwart katalytischer Mengen eines Metallalkoholats, ausgewählt aus der Gruppe Titanalkoholat, Zirkoniumalkoholat und Hafniumalkoholat, durchgeführt wird.
3. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1 bis 2 dadurch gekennzeichnet, daß es in Gegenwart eines Cokatalysators durchgeführt wird.
- 10 4. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß es in Gegenwart eines Metallisopropylats oder eines Alkylsilylhalogenids als Cokatalysators durchgeführt wird.
5. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß als Cokatalysator ein Metallisopropylat der allgemeinen Formel (V) oder ein Alkylsilylhalogenid der allgemeinen Formel (VI)
- 15



oder der allgemeinen Formel (VII)

20



worin

M' Al, Ca, Na, K, Si oder Mg, vorzugsweise Mg oder Na

25

s eine ganze Zahl von 1 bis 4 und die Oxidationsstufe des Metalls

R Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen oder Aryl mit 6 bis 20 C-Atomen

X F, Cl, Br, CN

30

m 0, 1,

n 1 bis 10,

o 0, 2, 3,

p 0, 1

5

und

q 0, 1

bedeuten, mit der Maßgabe, daß $0 \leq 3$ und $Y \neq (CH_2)_n$, wenn $m=0$, verwendet wird.

10

6. Verfahren gemäß einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüchen, dadurch gekennzeichnet, daß ein Metallalkoholat der allgemeinen Formel (IV)



15

worin

M Titan, Zirkonium und Hafnium,

X Cl, Br, I und

20

R Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen oder Aryl mit 6 bis 20 C-Atomen

n ein ganze Zahl von 1 bis 4

bedeuten, als Katalysator verwendet wird.

25

7. Verfahren gemäß der vorhergehenden Ansprüchen, dadurch gekennzeichnet, daß man

- a) ein Carbonsäureamid der allgemeinen Formel (II), 1-15 mol-% eines Metallalkoholats, ausgewählt aus der Gruppe Titanalkoholat, Zirkoniumalkoholat und Hafniumalkoholat, bezogen auf das Carbonsäureamid, und gegebenenfalls der Cokatalysator bei 10-30°C unter Inertgasatmosphäre in einem Lösungsmittel, ausgewählt

30

aus der Gruppe Toluol, THF, n-Hexan, Benzol und Diethylether, vorlegt,

- b) eine Lösung, enthaltend zwei unterschiedliche nukleophile Reagenzien der allgemeinen Formeln (IIIa) und (IIIb),

5 worin

R^4 und R^5 die in Anspruch 1 gegebenen Bedeutungen haben und

10 X die in den vorhergehenden Ansprüchen gegebenen Bedeutungen hat,

zutropft und

- c) unter Rühren nachreagieren läßt und nach Beendigung der Reaktion in üblicher Weise aufarbeitet

- 15 8. Verfahren gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Verfahrensschritt a) bei einer Temperatur von 15 bis 25 °C durchgeführt wird.

9. Verfahren gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Verfahrensschritt a) bei Raumtemperatur durchgeführt wird.

- 20 10. Verfahren gemäß einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß als nukleophile Reagenzien Lithiumverbindungen der allgemeinen Formeln (IIIa) und (IIIb) verwendet werden, worin R^4 und R^5 die in Anspruch 1 oder Anspruch 7 gegebenen Bedeutungen haben können.

- 25 11. Verfahren gemäß einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß als nukleophile Reagenzien der allgemeinen Formeln (IIIa) und (IIIb) verwendet werden, in denen R^4 und R^5 Methyl, Ethyl, n- oder i-Propyl, i-, sec-, oder tert-Butyl, n-Hexyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Allyl, Vinyl, Phenyl, oder Benzyl bedeuten.

30

12. Verfahren gemäß einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung gemäß der

allgemeinen Formel (II) umgesetzt wird, worin R^1 , R^2 und R^3 unabhängig voneinander H, Methyl, Ethyl, n- oder i-Propyl, i-, sec-, oder tert-Butyl, n-Hexyl, Phenyl, oder Benzyl bedeuten.

- 5 13. Katalysatorsystem bestehend aus einem Metallalkoholat der allgemeinen Formel (IV)



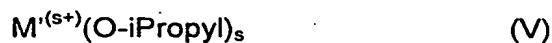
worin

10 M Titan, Zirkonium und Hafnium,

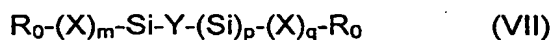
X Cl, Br, I und

R Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen oder Aryl mit 6 bis 20 C-Atomen bedeuten

- 15 und einem Cokatalysator der allgemeinen Formel (V), (VI)



- 20 oder der allgemeinen Formel (VII)



worin

25 M' Al, Ca, Na, K, Si oder Mg, vorzugsweise Mg oder Na

s eine ganze Zahl von 1 bis 4 und die Oxidationsstufe des Metalls

R Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen oder Aryl mit 6 bis 20 C-Atomen

30 X F, Cl, Br, CN

m 0, 1,

n 1 bis 10,

o 0, 2, 3,

p 0, 1

und

q 0, 1.

bedeuten, mit der Maßgabe, daß $0=3$ und $Y \neq (\text{CH}_2)_n$, wenn $m=0$, verwendet wird.

14. Katalysatorsystem gemäß Anspruch 13, enthaltend eine Verbindung ausgewählt aus der Gruppe

$\text{Na}(\text{OiPr})$

$\text{Mg}(\text{OiPr})_2$

$\text{Al}(\text{OiPr})_3$

$(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$

$(\text{CH}_3)_2\text{ClSi}(\text{CH}_2)_2\text{SiCl}(\text{CH}_3)_2$

$(\text{CH}_3)_2\text{ClSi}(\text{CH}_2)_3\text{CN}$

$[(\text{CH}_3)_3\text{Si}]_2\text{O}$

$[(\text{CH}_3)_3\text{Si}]_2\text{NH}$ und

$[(\text{CH}_3)_3\text{Si}]_2$ als Cokatalysator.

15. Katalysatorsystem gemäß Anspruch 13 enthaltend Titan-tetraisopropylat als Metallalkoholat.

16. Verwendung eines Katalysatorsystems gemäß der Ansprüche 13 bis 15 in einem Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 12.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

National Application No
PCT/EP 99/04250

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07C209/66 B01J21/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07C B01J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KUFFNER F. ET AL.: "Über hochverzweigte aliphatische Verbindungen" MONATSCHEFTE FÜR CHEMIE, vol. 93, 1962, pages 496-475, XP002117676 cited in the application the whole document	1
X	JERRY MARCH: "Advanced organic chemistry" 1985, JOHN WILEY, NEW YORK. CHICHESTER . BRISBANE. TORONTO. SINGAPORE XP002117736 page 825, paragraph 3 -/--	1

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☐ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 October 1999

Date of mailing of the international search report

27/10/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rufet, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/04250

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No. .
X	"HOUBEN-WEYL, METHODEN DER ORGANISCHEN CHEMIE, vol. XI/1, S. 820-823" 1957, GEORG THIEME VERLAG, STUTTGART, DE XP002117680 page 820, paragraph 2 -page 823, paragraph 1 ---	1
X	"BEILSTEINS HANDBUCH DER ORGANISCHEN CHEMIE, vierte Auflage, drittes und viertes Ergänzungswerk, Bd 20, erster Teil, S. 316" 1977, SPRINGER-VERLAG, BERLIN HEIDELBERG, NEW YORK XP002117681 page 316, paragraph 3 ---	1
A	VLADIMIR CHAPLINSKI ET AL.: "A new versatile reagent for the synthesis of cyclopropylamines..." SYNLETT., 1997, pages 111-114, XP002117679 THIEME VERLAG, STUTTGART., DE ISSN: 0936-5214 the whole document ---	1,13-16
A	YUYING C. HWANG ET AL.: "A synthesis of &-substituted amines" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., vol. 50, no. 20, 1985, pages 3885-3890, XP002117673 EASTON US the whole document ---	1
A	VLADIMIR CHAPLINSKI ET AL.: "Eine nützliche Synthese von Cyclopropylaminen aus Carbonsäurediakylamiden" ANGEWANDTE CHEMIE., vol. 108, no. 4, 1996, pages 491-492, XP002117735 VCH VERLAGSGESELLSCHAFT, WEINHEIM., DE ISSN: 0044-8249 the whole document ---	1,13-16
A	MANFRED T. REETZ ET AL.: "Chemoselective addition of organotitanium reagents to carbonyl compounds" CHEMISCHE BERICHTE., vol. 118, no. 4, 1985, pages 1421-1440, XP002117770 VERLAG CHEMIE GMBH. WEINHEIM., DE ISSN: 0009-2940 page 1423, paragraph 3 ----- -/--	1,13-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/04250

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>MANFRED T. REETZ ET AL.: "Stereoselective addition of organotitanium reagents to carbonyl compounds" CHEMISCHE BERICHTE., vol. 118, no. 4, 1985, pages 1441-1454, XP002117771 VERLAG CHEMIE GMBH. WEINHEIM., DE ISSN: 0009-2940 page 1451, paragraph 2 -page 1453 -----</p>	1,13-15

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/04250

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07C209/66 B01J21/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07C B01J

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	KUFFNER F. ET AL.: "Über hochverzweigte aliphatische Verbindungen" MONATSCHEFTE FÜR CHEMIE, Bd. 93, 1962, Seiten 496-475, XP002117676 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1
X	JERRY MARCH: "Advanced organic chemistry" 1985, JOHN WILEY, NEW YORK, CHICHESTER . BRISBANE. TORONTO. SINGAPORE XP002117736 Seite 825, Absatz 3	1
X	"HOUBEN-WEYL, METHODEN DER ORGANISCHEN CHEMIE, vol. XI/1, S. 820-823" 1957, GEORG THIEME VERLAG, STUTTGART, DE XP002117680 Seite 820, Absatz 2 -Seite 823, Absatz 1	1
	--- -/-- ---	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☐ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7. Oktober 1999

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

27/10/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Rufet, J

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	"BEILSTEINS HANDBUCH DER ORGANISCHEN CHEMIE, vierte Auflage, drittes und viertes Ergänzungswerk, Bd 20, erster Teil, S. 316" 1977, SPRINGER-VERLAG, BERLIN. HEIDELBERG. NEW YORK XP002117681 Seite 316, Absatz 3	1
A	VLADIMIR CHAPLINSKI ET AL.: "A new versatile reagent for the synthesis of cyclopropylamines..." SYNLETT., 1997, Seiten 111-114, XP002117679 THIEME VERLAG, STUTTGART., DE ISSN: 0936-5214 das ganze Dokument	1, 13-16
A	YUYING C. HWANG ET AL.: "A synthesis of &-substituted amines" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., Bd. 50, Nr. 20, 1985, Seiten 3885-3890, XP002117673 EASTON US das ganze Dokument	1
A	VLADIMIR CHAPLINSKI ET AL.: "Eine nützliche Synthese von Cyclopropylaminen aus Carbonsäurediakylamiden" ANGEWANDTE CHEMIE., Bd. 108, Nr. 4, 1996, Seiten 491-492, XP002117735 VCH VERLAGSGESELLSCHAFT, WEINHEIM., DE ISSN: 0044-8249 das ganze Dokument	1, 13-16
A	MANFRED T. REETZ ET AL.: "Chemoselective addition of organotitanium reagents to carbonyl compounds" CHEMISCHE BERICHTE., Bd. 118, Nr. 4, 1985, Seiten 1421-1440, XP002117770 VERLAG CHEMIE GMBH. WEINHEIM., DE ISSN: 0009-2940 Seite 1423, Absatz 3	1, 13-15
A	MANFRED T. REETZ ET AL.: "Stereoselective addition of organotitanium reagents to carbonyl compounds" CHEMISCHE BERICHTE., Bd. 118, Nr. 4, 1985, Seiten 1441-1454, XP002117771 VERLAG CHEMIE GMBH. WEINHEIM., DE ISSN: 0009-2940 Seite 1451, Absatz 2 -Seite 1453	1, 13-15